

様式3

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

令和 8 年 4 月 15 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 東京都医学総合研究所
職 名 プロジェクトリーダー
研究代表者 山野晃史

下記のとおり令和7年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号: 23009)

1. 共同研究課題名	線虫を利用した新規オートファジー制御因子によるミトコンドリア分解機構の解明			
2. 共同研究目的	申請者らは 2021 年に哺乳類培養細胞を用いて隔離膜に集積する新規オートファジー制御因子である BCAS3-C16orf70 複合体を同定したが、生物個体における生理機能はいまだ十分に解明されていない。そこで、生体膜機能分野との共同研究により、線虫の精子ミトコンドリアオートファジーにおける BCAS3-C16orf70 複合体の機能を解析する。			
3. 共同研究期間	令和7年4月1日 ~ 令和8年3月31日			
4. 共同研究組織				
氏名	所属等	職名等	役割分担	
(研究代表者) 山野 晃史	東京科学大学総合研究院 難治疾患研究所 (2025 年 4 月より東京都 医学総合研究所 先端基 礎医科学研究分野)	准教授 (2025 年 4 月より東 京都医学総合研究 所 プロジェクトリー ダー、東京科学大学 非常勤講師)	研究の総括	
(分担研究者) 小島 和華	東京科学大学総合研究院 難治疾患研究所 (2025 年 6 月より東京都 医学総合研究所 先端基 礎医科学研究分野)	ポスドク研究員 (2025 年 6 月より東 京都医学総合研究 所 主任研究員)	培養細胞を用いた実験・解析、実験 材料の作製	
5. 群馬大学生体調節研究所 の共同研究担当教員	分野名	生体膜機能分野	氏名	佐藤美由紀教授

次の6, 7, 8の項目は、枠を自由に変更できます(横幅は変更不可)。6, 7, 8の項目全体では2頁に収めてください。

6. 共同研究計画

線虫のBCAS3ホモログの変異体は、アロファジーにおける隔離膜の膜伸長が不十分な状態で停止してしまうことが明らかになってきている。そこで、既知のオートファジー制御因子の変異体とBCAS3変異体の表現型の比較、ライブイメージングにより各因子の隔離膜への局在化のタイミング等を検討し、オートファジー制御因子間の関係性を明らかにする(生体膜機能分野)。一方、哺乳類培養細胞を用いた解析では、オートファジーの誘導によりBCAS3-C16orf70複合体に結合する因子を質量分析で同定する(申請者研究室)。そして、線虫と哺乳類培養細胞の双方から得られた結果を比較し、BCAS3-C16orf70複合体の分子機能を明らかにする。

また、アロファジー以外の選択的・非選択的オートファジーにおけるBCAS3の関与の検討、神経機能や飢餓応答に関する表現型についても探索する(生体膜機能分野)。C16orf70ホモログについてはストックセンターに遺伝子破壊株が登録されていないので、ゲノム編集を用いて遺伝子破壊株を作製して表現型解析を行う。これらの解析により、個体におけるBCAS3-C16orf70複合体の役割を明らかにする(生体膜機能分野)。

7. 共同研究の成果

本共同研究課題において、生体調節研究所との共同研究が貢献した内容についても具体的に記載してください。

哺乳類培養細胞を用いてBCAS3と相互作用する因子を質量分析で検討した結果、C16orf70以外にオートファジー因子であるWIPI2が同定された。そしてAlphaFoldを用いてBCAS3とWIPI2の相互作用領域を予測し、Fluoppi法によって実際に細胞内でBCAS3とWIPI2が相互作用することを確かめた。さらにその相互作用に重要なアミノ酸をアラニンに置換したBCAS3変異体ではアミノ酸飢餓で誘導されるオートファジーに阻害が見られることがわかった。

線虫においてC16orf70ホモログ変異体を作製して解析したところ、BCAS-3変異体同様にアロファジーが顕著に阻害され、精子オルガネラを取り囲む隔離膜の伸長が不完全な状態で停滞してしまう表現型を示した。また、既知のオートファジー制御因子との関係性を調べたところ、*atg-18* (WIPI2ホモログ)変異体ではBCAS-3が基質周囲に局在化できないことが明らかとなった。この結果は哺乳類細胞での結果と矛盾せず、BCAS3はATG-18/WIPI2とともにオートファジーを制御する因子であることが示唆された。一方で、別の選択的オートファジー経路(生殖顆粒構成因子の選択的分解)はBCAS-3やC16orf70ホモログ変異体においてもほぼ影響を受けていなかったことから、これら因子は特定の経路において特に重要な役割を担うと考えられた。これらの結果は現在論文投稿中である。

8. 共同研究成果に関連する学会発表・研究論文発表状況及び本研究所担当教員との共同研究に関する情報交換

(本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文、又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等をできる限り記載してください。なお、論文の場合は、PDFファイルを以下の研究所庶務係のメールアドレスまで報告書と併せてお送りください。) 研究所庶務係: kk-msomu4@ml.gunma-u.ac.jp

① 本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文

ALLO-1a is a ubiquitin-binding adaptor for allophagy in *Caenorhabditis elegans*.

Norizuki T, Kushida Y, Sekimoto T, Sasaki T, Yamano K, Matsuda N, Sasaki R, Noda NN, Sato K, Sato M.

J Cell Sci. 2025 Dec 15;138(24):jcs264252. doi: 10.1242/jcs.264252.

② この共同研究に基づくとの記載のある論文

なし

③ 学会発表を行った主なもの3件以内(学会名, 開催日, 演題)

Waka Kojima, Noriyuki Matsuda, Naonobu Fujita, Koji Yamano

Functional analysis of the BCAS3-PHAF1 complex associated with human neurodevelopmental disease

第77回日本細胞生物学会・第58回日本発生生物学会合同大会

2025年7月18日 ウィンク愛知

Waka Kojima, Noriyuki Matsuda, Naonobu Fujita, Koji Yamano

Importance of fine-tuning factors in mammalian autophagy and its association with human neurodevelopmental disorders

第98回日本生化学会大会

2025年11月4日 京都国際会議場

Miyuki Sato

Mechanisms of phagophore formation around paternally inherited organelles

第77回日本細胞生物学会・第58回日本発生生物学会合同大会

2025年7月17日 ウィンクあいち

④本研究所担当教員と申請代表者との共同研究に関する情報交換の状況(主なやり取りを箇条書き) 学会参加時に対面で研究内容について議論(細胞生物学会、オートファジー研究会など)。

- 学会参加時に対面で研究内容について議論(日本細胞生物学会・日本発生生物学会合同大会, 生化学会)
- 電話やメールでの議論